

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. P. Bartenstein

**Molekulare Bildgebung aktivierter Mikroglia in  
Mausmodellen neurodegenerativer Erkrankungen  
mittels  $^{18}\text{F}$ -GE-180 Translokator Protein Positronen-  
Emissions-Tomographie**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
im Fach Nuklearmedizin

vorgelegt von

Dr. med. Matthias Brendel, MHBA  
aus  
Marktoberdorf

Jahr  
2020

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	3
2. Arbeiten zur PET Bildgebung von aktivierter Mikroglia in Mausmodellen neurodegenerativer Erkrankungen .....	6
2.1 Evaluation des Tracers 18F-GE-180 in einem Amyloid Mausmodell .....	6
2.2 Zusammenhänge zwischen TREM2 und Biomarkern für aktivierte Mikroglia und Amyloidose im Mausmodell .....	8
2.3 Prädiktion von Ergebnisparametern der Gehirnfunktion durch serielle Mikroglia PET im Amyloid Mausmodell .....	9
2.4 Temporaler Verlauf der Mikrogliaaktivierung in der Spätphase der Amyloid Akkumulation .....	11
2.5 Vergleich von Mausmodellen erhöhter als auch erniedrigter Mikrogliaaktivierung in Bezug auf die metabolische Gehirnfunktion .....	12
3. Verzeichnis der Originalarbeiten .....	15
4. Literatur .....	16
5. Danksagung .....	20

# 1. Einleitung

Die Alzheimer Erkrankung stellt trotz intensivster Forschungsbemühungen in Wissenschaft und Industrie weiterhin ein gravierendes sozioökonomisches Problem dar (1). Bislang konnten hinsichtlich Therapie und Modifikation des Krankheitsverlaufes keine wirksamen Maßnahmen belegt werden, was aufgrund des demographischen Wandels vor allem in den Industrienationen sichtbar werden wird (1). Neben der Aggregation von  $\beta$ -Amyloid (2) und hyperphosphorylierten Tau Ablagerungen (3) gilt die Aktivierung von Mikroglia (4) als wesentlicher Bestandteil der (patho)physiologischen Kaskade der Alzheimer Erkrankung, die letztendlich zur synaptischen Dysfunktion und zum neuronalen Zelluntergang führt. Eine definitive Diagnosestellung ist bislang nur *post mortem* (im Rahmen einer Autopsie) möglich, jedoch befinden sich die Diagnosekriterien durch die Entwicklung neuer Biomarker im Umbruch (5). In den aktuellen Forschungskriterien der Alzheimer Erkrankung werden diese Biomarker für eine *in vivo* Klassifikation der Diagnosewahrscheinlichkeit verwendet (6). Im Bereich der molekularen Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird dabei angestrebt, die neuropathologischen Korrelate der Erkrankung auch am lebenden Patienten zu detektieren. Forschungsziele sind hierbei neben der frühen Diagnosestellung auch die Messung von individuellen Therapieerfolgen im Rahmen personalisierter Medizin (7). Es gilt als erwiesen, dass die Neuroinflammation eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Alzheimer Erkrankung spielt (8). In APP/PS1 Mäusen konnte neben der Verringerung von  $\beta$ -Amyloid auch eine Verbesserung der Kognition durch den Knockout von Mikroglia-assoziierten Genen (NLRP3, Casp1) beobachtet werden (9). Eine weitere präklinische Arbeit zeigte, dass die frühe synaptische Dysfunktion durch die Aktivierung von Komplementsystem und Mikroglia in Amyloid-Mausmodellen getriggert wird (10). Dennoch erbrachten bisher multiple interventionelle, gegen die Mikrogliaaktivierung gerichtete Studien, kontroverse Ergebnisse (11). Eine generelle Aktivierung der mikroglialen Immunantwort wirkte sich einerseits negativ auf die neuronale Funktion aus, jedoch konnte ein positiver Effekt durch vermehrte Phagozytose und Beseitigung von  $\beta$ -Amyloid gezeigt werden. Eine Phase III Studie des PPAR $\gamma$  Agonisten Pioglitazone wurde wegen Wirkungslosigkeit in den Interimsanalysen abgebrochen (12). Insgesamt scheint die Modulation des spezifischen pro- bzw. antiinflammatorischen Mikroglia Phänotyp einen Einfluss auf den Therapieerfolg zu haben (11). Dies ist von besonderem Interesse, da der Mikroglia Phänotyp auch in der humanen Alzheimer Erkrankung einen heterogenen temporalen Verlauf aufweist und vor allem der Wandel hin zu einem prädominanten proinflammatorischen Phänotyp die neuronale Schädigung hervorrufen könnte (13). Veränderungen in Mikroglia assoziierten Genen kommen auch im humanen Spektrum der Alzheimer Erkrankung zum Tragen. So erhöhen Varianten im TREM2 (mikroglialer Steuerungsrezeptor auf myeloiden Zellen vom Typ 2) Gen das Risiko für eine Alzheimer Erkrankung um den Faktor drei (14). Im Rahmen einer Kooperationsarbeit

konnten wir mittels Liquoruntersuchungen bei MCI und AD Patienten feststellen, dass TREM2 ein potentieller Biomarker für die Alzheimer Erkrankung ist und dieser ebenfalls einen heterogenen Verlauf mit dem Peak im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung aufweist (15).

$\beta$ -Amyloid und der Glukosemetabolismus können durch Fluorid-markierte Radiotracer (18F-Florbetaben; 18F-FDG) im Gehirn von Menschen und Kleintieren (mikro-PET) bereits erfolgreich detektiert werden, um sowohl die Progression der Amyloidogenese als auch die synaptische Dysfunktion non-invasiv zu verfolgen (16, 17). Unsere Arbeitsgruppe hat bereits in einem frühen Entwicklungsstadium der mikro-PET Methodik den Zuwachs des  $\beta$ -Amyloid Signals im Gehirn von transgenen APP<sup>sw</sup> Mäusen mittels 18F-Florbetaben PET *in vivo* gezeigt (18). Insbesondere stellt die geringe Größe des cerebralen Cortex der Maus eine Herausforderung im Kontrast zur Auflösung (1,0 - 1,8 mm) der mikro-PET Diagnostik dar, so dass zur methodologischen Weiterentwicklung eine Korrektur für Partialvolumeneffekte etabliert wurde (19). In einem Modellvergleich mittels PET konnten wir zeigen, dass die  $\beta$ -Amyloid *in vivo* Bildgebung von der Plaque-Zusammensetzung abhängig ist und nicht alle transgenen Modelle für ein longitudinales Monitoring geeignet sind (20). Die Auswertung der Amyloid-PET Daten wurde zwischenzeitlich zu einer benutzerunabhängigen Analyse weiterentwickelt (21).

Ein entscheidender Vorteil der longitudinalen mikro-PET im Gegensatz zu reinen terminalen histologischen Untersuchungen ist eine Messung der Pathologie *in vivo* vor Beginn der Therapie, wodurch die Variabilität in Einzeltieren berücksichtigt werden kann (22). Durch die Kombination der *in vivo* PET mit terminalen histologischen und biochemischen Analysen konnten wir zeigen, dass insbesondere die Neubildung des  $\beta$ -Amyloid durch eine  $\gamma$ -Sekretase-Modulation verringert wird und dass ein niedriges  $\beta$ -Amyloid Level zur Baseline-PET den Therapieerfolg zu prädictieren vermag (20). Mittels  $\beta$ -Amyloid PET Monitoring einer  $\beta$ -Sekretase Inhibition in einem Mausmodell mit ausgeprägten  $\beta$ -Amyloid Ablagerungen (PS2APP) konnten wir einen ähnlichen Effekt beobachten (23). Behandelte Tiere mit einem niedrigen  $\beta$ -Amyloid Level zur Baseline wiesen im Vergleich zu Placebo den höchsten Benefit durch die Therapie auf; dies impliziert im Umkehrschluss die Notwendigkeit einer frühen Intervention im temporalen Verlauf der Amyloidogenese, wenn die  $\beta$ -Sekretase Inhibition erfolgreich sein soll. Insgesamt ermöglicht die PET hierdurch die Identifikation von denjenigen Individuen, die von einer nachfolgenden Therapie profitieren. Zudem konnten molekulare Mechanismen der Alzheimer Pathophysiologie im Modellvergleich durch die PET Bildgebung in Kombination mit Magnetresonanztomographie *in vivo* aufgeschlüsselt werden (24, 25). Aktuelle Therapieansätze zielen hier auch auf die Unterdrückung der Neuroinflammation ab, sodass die nicht-invasive Bildgebung der aktivierten Mikroglia mittels PET einen

entscheidenden Beitrag in der Bewertung eines potentiellen Therapieansprechens liefern könnte (26).

In der molekularen Bildgebung ist das 18kDa Translokator Protein (TSPO) auf der äußeren Mitochondrienmembran ein etabliertes Ziel für PET-Liganden zur Detektion von cerebraler Mikrogliaaktivierung (27). Mit dem TSPO PET-Liganden 11C-PK11195 konnte bei Patienten mit Alzheimer Erkrankung ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem TSPO Signal und der Kognition belegt werden (28). Dennoch ist der Kontrast von 11C-PK11195 gering, sodass insbesondere im präklinischen Bereich die hohe Detektionsschwelle ein *in vivo* Monitoring der therapeutischen Beeinflussung von Mikrogliaaktivierung bisher limitiert hat (29). Die zweite bzw. dritte Generation von TSPO PET-Tracern ermöglicht es nun, aktivierte Mikroglia deutlich sensitiver zu detektieren (30). Zwei Arbeiten in Amyloid Mausmodellen nutzten bereits erfolgreich TSPO Liganden der zweiten bzw. dritten Generation zur Detektion von Mikrogliaaktivierung mittels PET (31, 32).

Das Ziel der vorliegenden, kumulativen Habilitationsschrift bestand darin, das Konzept der präklinischen longitudinalen PET Bildgebung auf die Messung und Beeinflussung der Neuroinflammation als Therapietarget und konsekutiver Konsequenz auf die jeweiligen Proteinablagerungen, in Kombination mit einem multimodalen Readout, ergänzt durch eine Verhaltenstestung, zu etablieren. Im Detail sollte die Technik im  $\beta$ -Amyloid Mausmodell zunächst gegen den histologischen Goldstandard validiert und die PET Messgröße in Zusammenschau mit den bekannten Biomarker für  $\beta$ -Amyloid und den Glukosemetabolismus verglichen werden. In einem zweiten Schritt sollte dann der *in vivo* PET Biomarker für aktivierte Mikroglia mit biochemischen Messgrößen für die Inflammation betrachtet werden. Die etablierte Methodik wurde im Folgenden verwendet, um mittels Prädiktionsanalysen den Einfluss von aktivierter Mikroglia auf das räumliche Lernen und die Synapsendichte zu erforschen, um die Zusammenhänge zwischen aktivierter Mikroglia und  $\beta$ -Amyloid im zeitlichen Verlauf zu charakterisieren und um die Mikrogliaaktivität in Mausmodellen mit Veränderungen in mikrogliaassoziierten Genen zu analysieren. Diese Erkenntnisse können translational gesehen in laufende Forschungsaktivitäten im Menschen einfließen.

In den folgenden Abschnitten werden die einschlägigen Originalarbeiten - als Grundlage dieser kumulativen Habilitationsschrift - inhaltlich zusammengefasst und in den entsprechenden wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

## 2. Arbeiten zur PET Bildgebung von aktivierter Mikroglia in Mausmodellen neurodegenerativer Erkrankungen

### 2.1 Evaluation des Tracers <sup>18</sup>F-GE-180 in einem Amyloid Mausmodell

*Glial Activation and Glucose Metabolism in a Transgenic Amyloid Mouse Model: A Triple Tracer PET Study.* **Brendel, M.\***; Probst, F.\*; Jaworska, A.; Overhoff, F.; Korzhova, V.; Albert, N.L.; Beck, R.; Lindner, S.; Gildehaus, F.J.; Baumann, K.; Bartenstein, P.; Kleinberger, G.; Haass, C.; Herms, J.; Rominger, A.

Journal of Nuclear Medicine, 57.6 (2016): 954-960.

\* Geteilte Erstautorenschaft

Um den Einsatz eines neuartigen PET Tracers für ein Bildgebungstarget in Mausmodellen zu validieren sind zunächst die Überprüfung der Spezifität und die Etablierung eines praktikablen Messprotokolls nötig. Ziel dieser Arbeit war es daher, die <sup>18</sup>F-GE-180 PET-Bildgebung für aktivierte Mikroglia in einem gut charakterisierten  $\beta$ -Amyloid Mausmodell methodisch zu validieren und den PET Biomarker für aktivierte Mikroglia in den Zusammenhang existierender Biomarker einzuordnen.

PS2APP Mäuse und altersgleiche Kontrollen wurden in verschiedenen Altersstufen (5, 8, 13, 16 Monate) mittels dynamischer <sup>18</sup>F-GE-180 TSPO PET untersucht. Zudem erfolgten PET Scans für  $\beta$ -Amyloid mittels <sup>18</sup>F-florbetaben und für den Glukosemetabolismus mittels <sup>18</sup>F-FDG. Eine Subgruppe von elf PS2APP Tieren erhielt einen zweiten dynamischen <sup>18</sup>F-GE-180 PET Scan für eine Test-Retest Quantifizierung. Innerhalb einer Woche nach dem letzten PET Scan wurden die Mäuse intrakardial perfundiert und das Gehirn für immunhistochemische Analysen entnommen. Diesen Untersuchungen gingen Pilotexperimente mittels Autoradiographie und Immunhistochemie voraus, welche bei räumlich kongruentem Tracersignal im Vorderhirn die weitere in vivo Analyse rechtfertigten. Das <sup>18</sup>F-GE-180 PET Signal wurde in vordefinierten Zielregionen erhoben und dabei die Traceraufnahme im Vorderhirn (entsprechend der Region mit der meisten Pathologie) gegen verschiedene Referenzregionen normalisiert. Dabei stellte die Auswahl der bestmöglichen Referenzregion ein Ziel der Arbeit dar. Die volle dynamische Bildakquisition wurde mittels nicht invasiver kinetischer Modellierung quantifiziert und gegen die Quantifizierung kurzer statischer Zeitfenster getestet. Weiterhin erfolgte eine Korrelationsanalyse zwischen dem <sup>18</sup>F-GE-180 PET Signal im Vorderhirn und der analogen Quantifizierung der PET Untersuchungen für  $\beta$ -Amyloid und den Glukosemetabolismus. Für die Validierung der Erfassung des Targets wurde

eine Korrelationsanalyse zwischen dem 18F-GE-180 PET Signal im Vorderhirn und der immunhistochemischen Quantifizierung der gleichen Region durchgeführt.

PS2APP Mäuse zeigten gegenüber Wildtyp Kontrollen bereits im Alter von 5 Monaten ein erhöhtes 18F-GE-180 PET Signal im Vorderhirn. Im Vergleich zu Wildtyp Kontrollen ergab die 18F-GE-180 PET Quantifizierung für PS2APP Mäusen zudem eine stärkere Signalzunahme mit steigendem Alter und zeigte bei 16 Monaten einen 25%-igen Unterschied zwischen transgenen Tieren und Wildtyp Kontrollen. Ein kurzes statisches Zeitfenster zwischen 60 und 90 Minuten nach Injektion des Tracers ergab eine exzellente Korrelation mit der nicht invasiven Modellierung der vollen Untersuchungsdauer und wurde damit erfolgreich validiert ( $R = 0,99$ ,  $p < 0,001$ ). Die Verwendung einer intrazerebralen Referenzregion verringerte die Varianz der Quantifizierung maßgeblich und eine Referenzregion in der weißen Substanz des Hirnstamms und der Kleinhirnschenkel erwies sich als am besten geeignet für eine robuste Quantifizierung des 18F-GE-180 PET Signals im Mausgehirn. Die Test-Retest Variabilität für die etablierte Quantifizierung mittels einer Vorderhin zu Referenzregion Messgröße in einem Zeitfenster zwischen 60 und 90 Minuten nach Injektion des Tracers ergab einen geringen Wert von 1,9%. Mittels Iba-1 Immunhistochemie für aktivierte Mikroglia konnte eine gute Korrelation zwischen der TSPO-PET und dem post mortem Goldstandard festgestellt werden ( $R = 0,61$ ,  $p < 0,005$ ). In der gemeinsamen Betrachtung von 18F-GE-180 TSPO-PET,  $\beta$ -Amyloid PET und 18F-FDG PET zur Erfassung des Glukosemetabolismus zeigten sich positive Assoziationen aller Biomarker (TSPO- $\beta$ -Amyloid:  $R = 0,85$ ,  $p < 0,001$ / TSPO-FDG:  $R = 0,61$ ,  $p < 0,005$ /  $\beta$ -Amyloid-FDG:  $R = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ). Die Zeitverläufe der  $\beta$ -Amyloid Akkumulation und der Mikrogliaaktivierung im Vorderhirn von PS2APP Mäusen zeigten einen parallelen Anstieg zwischen 5 und 16 Monaten. Demgegenüber konnte für den Glukosemetabolismus zunächst ein zur Mikrogliaaktivierung kongruenter Anstieg bei 5 und 8 Monaten detektiert werden, woraufhin jedoch ein Abfall des Glukosemetabolismus bei 13 und 16 Monaten nachgewiesen wurde.

Die mittels 18F-GE-180 PET detektierbaren Signalunterschiede für PS2APP Mäuse gegenüber Wildtyp Kontrollen können im Vergleich mit anderen präklinischen Arbeiten als hoch eingestuft werden (33). Dies spricht dafür, dass der vorliegende Tracer ein ausreichendes Signal zu Hintergrund Verhältnis zur Erfassung aktivierter Mikroglia in Mausmodellen neurodegenerativer Erkrankungen bietet. Die geringe Test-Retest Variabilität zeigt, dass aktivierte Mikroglia durch die etablierte Methodik in PS2APP Mäusen sehr robust mittels PET quantifiziert werden kann. Diesen Sachverhalt belegt auch die gute Korrelation zwischen PET und dem Goldstandard der Immunhistochemie. Insgesamt zeigen die Zeitverläufe der in vivo Biomarker ein annähernd paralleles Auftreten von Amyloidose und Neuroinflammation im PS2APP Mausmodell.

## 2.2 Zusammenhänge zwischen TREM2 und Biomarkern für aktivierte Mikroglia und Amyloidose im Mausmodell

*Increase of TREM2 during ageing of an Alzheimer's disease mouse model is paralleled by microglial activation and amyloidosis.*

**Brendel, M.;** Kleinberger, G.; Probst, F.; Jaworska, A.; Overhoff, F.; Blume, T.; Albert, N.L.; Carlsen, J.; Lindner, S.; Gildehaus, F.J.; Ozmen, L.; Suarez-Calvet, M.; Bartenstein, P.; Baumann, K.; Ewers, M.; Herms, J.; Haass, C.; Rominger, A.

Frontiers in Aging Neuroscience, 9 (2017): 8.

Unter den Biomarkern für Mikrogliaaktivität hat sich im Humanbereich die Messung von TREM2 als vielversprechende Methode etabliert und diese stellt einen potentiellen Biomarker für die Alzheimer Erkrankung dar (15, 34). Die Zusammenhänge zwischen PET Bildgebung für aktivierte Mikroglia und TREM2 wurden bislang jedoch noch nicht erforscht, da die TSPO-PET Bildgebung aktuell noch kein integraler Bestandteil von groß angelegten humanen Beobachtungsstudien ist. Ziel dieser Studie war es daher, im vorab etablierten Bildgebungsparadigma der <sup>18</sup>F-GE-180 PET im PS2APP Mausmodell mögliche Zusammenhänge der PET Quantifizierung mit TREM2 zu überprüfen. Zudem sollte der zeitliche und räumliche Verlauf von TREM2, TSPO-PET und  $\beta$ -Amyloid-PET standardisiert und im direkten Vergleich mit anderen Biomarkern erhoben werden.

<sup>18</sup>F-GE-180 PET (aktivierte Mikroglia) und <sup>18</sup>F-florbetaben PET (fibrilläres Amyloid) wurden mit einem maximalen Zeitabstand von zehn Tagen in vier Gruppen (5, 8, 13, 16 Monate) von jeweils acht PS2APP Tieren durchgeführt. Anschließend wurden die Hirne nach intrakardialer Perfusion für biochemische und immunhistologische Analysen entnommen und Messungen von löslichem TREM2, Zytokinen, dem  $\beta$ -Amyloid Proteinlevel, sowie Färbungen für TSPO, Iba-1 (aktivierte Mikroglia) und methoxy-X04 (fibrilläres  $\beta$ -Amyloid) durchgeführt. Wildtyp Tiere im Alter von 6 und 18 Monaten dienten als Kontrollen. Für die Quantifizierung beider PET Biomarker wurden die vorab etablierten Zielgrößen im Vorderhirn bestimmt (35) und es wurden zusätzlich räumliche Analysen mittels statistischem parametrischem Vergleich (= statistical parametric mapping, SPM) durchgeführt. Hierbei wurden signifikante Erhöhungen beider PET Biomarker pro Bildpunkt binär klassifiziert und die räumliche Verteilung dieser Erhöhungen im zeitlichen Verlauf analysiert. TREM2 wurde in PS2APP Tieren und Wildtyp Kontrollen mit der PET Quantifizierung für aktivierte Mikroglia und  $\beta$ -Amyloid korreliert. Mittels standardisierter Differenzen (36) wurde der Zeitverlauf der verschiedenen Biomarker untereinander verglichen. Zwischen löslichem TREM2 und der TSPO-PET ( $R = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ) sowie zwischen TREM2 und der  $\beta$ -Amyloid-PET ( $R = 0,92$ ,  $p < 0,001$ ) zeigten sich hohe Korrelationen für PS2APP Tiere. Wildtyp Kontrollen wiesen schwächere (TSPO:  $R = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ) oder keine ( $\beta$ -



Amyloid:  $R = -0,22$ ,  $p = n.s.$ ) Assoziationen zwischen TREM2 und den PET Biomarkern auf. In der räumlichen Auswertung zeigten PS2APP Tiere bereits im Alter von 5 und 8 Monaten ausgedehnte Areale mit erhöhter Mikrogliaaktivität im Vergleich zu Wildtyp Kontrollen, wobei die Areale mit erhöhtem fibrillärem  $\beta$ -Amyloid einen späteren Anstieg verzeichneten. Im Alter von 13 und 16 Monaten zeigte sich eine starke räumliche Überlappung zwischen den PET Signalerhöhungen beider Biomarker für PS2APP Tiere, welche 24% (13 Monate) und 37% (16 Monate) des gesamten Hirnvolumens ergaben. Der zeitliche Verlauf von TREM2, TSPO PET und  $\beta$ -Amyloid PET zeigte für PS2APP Tiere ähnliche standardisierte Differenzen zwischen 5 und 16 Monaten, wobei Zytokine geringere Unterschiede im Vergleich zu TREM2 aufwiesen. Insgesamt zeigt die Messung von TREM2 in PS2APP Mäusen einen starken Zusammenhang mit der Mikroglia PET Quantifizierung. Der Biomarker TREM2 liefert daher voraussichtlich eine ähnliche Aussage über die Aktivierung von Mikroglia wie die PET Untersuchung mittels 18F-GE-180. Ein Vorteil der PET Methodologie besteht in der räumlichen Differenzierung mikroglialer Aktivität. Diese könnte insbesondere im Vergleich verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen mit unterschiedlichen Prädilektionsstellen erweiterte Erkenntnisse liefern. Kritisch bewertet werden sollten Aussagen über den Zeitpunkt der initialen Biomarker Positivität im Vergleich der PET Tracer, da dieser sowohl an einem biologischen Phänomen als auch an der unterschiedlichen Sensitivität der Tracer liegen kann.

## 2.3 Prädiktion von Ergebnisparametern der Gehirnfunktion durch serielle Mikroglia PET im Amyloid Mausmodell

### Early and longitudinal microglial activation but not amyloid accumulation predict cognitive outcome in PS2APP mice.

Focke, C.; Blume, T.; Zott, B.; Shi, Y.; Deussing, M.; Peters, F.; Schmidt, C.; Kleinberger, G.; Lindner, S.; Gildehaus, F.J.; Beyer, L.; von Ungern-Sternberg, B.; Bartenstein, P.; Ozmen, L.; Baumann, K.; Dorostkar, M.M.; Haass, C.; Adelsberger, H.; Herms, J.; Rominger, A.; **Brendel, M.**

Journal of Nuclear Medicine, 60.4 (2019): 548-554.

Das primäre Alleinstellungsmerkmal der PET Bildgebung gegenüber terminalen histologischen oder biochemischen Analysen besteht in der Option Biomarker im zeitlichen Verlauf in einem Individuum zu verfolgen. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit für Prädiktionsanalysen einer Biomarker-Quantifizierung zu einem Zeitpunkt oder über einem Zeitraum auf einen später erhobenen Parameter. Das Ziel der Arbeit war die prädiktiven

Eigenschaften der TSPO-PET und der  $\beta$ -Amyloid-PET hinsichtlich der Ergebnisparameter für räumliches Lernen und die Synapsendichte im PS2APP Mausmodell zu testen.

Zehn PS2APP Mäuse und sieben Wildtyp Kontrollen wurden in einer Zeitspanne von 8 bis 13 Monaten mittels serieller TSPO-PET und  $\beta$ -Amyloid-PET zu vier Zeitpunkten gemessen (8, 9,5, 11,5, 13 Monate). Im Anschluss an die PET Messungen erfolgte eine Untersuchung mittels Wasserlabyrinth zur Analyse des individuellen räumlichen Lernens. Immunhistochemische Färbungen wurden für die Synapsendichte (VGLUT), aktivierte Mikroglia (Iba-1) und fibrilläres  $\beta$ -Amyloid (methoxy-X04) zum terminalen Zeitpunkt bei 14 Monaten durchgeführt. Für beide PET Biomarker wurde im Vergleich zwischen individuellen PS2APP Mäusen und der Gruppe von Wildtyp Kontrollen für jeden Zeitpunkt ein Z-Score (standardisierte Abweichung) erhoben. Zudem wurden die individuellen Z-Scores über die Zeit zu einem Verlaufswert für jeden PET Biomarker zusammengefasst (= Area under the curve, AUC). Die Wegstrecke bis zur Plattform diente als Ergebnisparameter des Wasserlabyrinths, um mögliche motorische Einflüsse auf die reine Zeit bis zur Plattform auszuschließen. Für die Immunhistologie wurden prozentuale Flächen der Färbung (Iba-1, methoxy-X04) und die Dichte der Färbung (VGLUT) bestimmt. Es erfolgten Korrelationsanalysen zwischen den PET Parameter (Baseline, AUC, Terminal) und den Ergebnisparametern.

Die Mikrogliaaktivität in PS2APP Mäusen war zu allen Zeitpunkten gegenüber Wildtyp Kontrollen erhöht und wies einen inversen U-förmigen Kurvenverlauf der Z-Scores mit steigendem Alter auf. Die mittels PET erfasste Amyloidose zeigte einen Anstieg der Z-Scores von 8 zu 13 Monaten. In der Testung mittels Wasserlabyrinth ergab sich für PS2APP Tiere im Vergleich zu Wildtyp Kontrollen eine deutlich längere Wegstrecke bis zur Plattform (+436%,  $p < 0,01$ ). Zum terminalen Zeitpunkt zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Immunhistochemie für aktivierte Mikroglia und der Wegstrecke zur Plattform ( $R = -0,77$ ,  $p = 0,01$ ), jedoch keine Assoziation zwischen  $\beta$ -Amyloid-PET oder Immunhistochemie für fibrilläres  $\beta$ -Amyloid und der Wegstrecke zur Plattform ( $R = 0,04/0,18$ , je n.s.). Die mittels PET erhobene Mikrogliaaktivität zur Baseline (8 Monate) prädizierte die Wegstrecke zur Plattform bei 13,5 Monaten, wobei der Zusammenhang in Hirnregionen mit bekannter Beteiligung am räumlichen Lernen am stärksten ausgeprägt war. Dabei ergab sich bei erhöhter Mikrogliaaktivierung eine Verbesserung im räumlichen Lernen (rechte Amygdala:  $R = -0,95$ ,  $p < 0,001$ ). Demgegenüber zeigte die mittels PET erhobene fibrilläre Amyloidose zur Baseline keine signifikante Prädiktion der individuellen Leistung im Wasserlabyrinth. Die Prädiktionsanalyse mittels serieller PET Bildgebung (AUC) ergab eine kongruente negative Assoziation zwischen erhöhter Mikrogliaaktivierung und verbesserter Leistung im Wasserlabyrinth, jedoch ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Amyloidose und räumlichem Lernen. Eine erhöhte Mikrogliaaktivierung zur Baseline prädizierte zudem

einen geringeren Synapsenverlust im Gyrus dentatus ( $R = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ) und im frontalen Cortex ( $R = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine frühe Mikrogliaaktivierung im  $\beta$ -Amyloid Mausmodell PS2APP mit einer geringeren Beeinträchtigung von relevanten Ergebnisparametern assoziiert ist. Diese Ergebnisse passen zur Erkenntnis, dass Mikrogliazellen einen wichtigen Beitrag zur Homöostase des Gehirns liefern können (37). Im Kontext der hier berichteten Ergebnisse scheint die Mikrogliaaktivität notwendig zu sein, um das Gehirn vor der genetisch determinierten Amyloidose zu schützen. Demgegenüber scheint die fibrilläre Amyloidose nur wenig Einfluss auf die intraindividuellen Unterschiede im räumlichen Lernen und der Synapsendichte zu haben. Die Stimulation mikroglialer Antwort auf die  $\beta$ -Amyloid Pathologie könnte eine mögliche Therapiestrategie für die Alzheimer Krankheit darstellen, wobei auch TSPO Agonisten Gegenstand aktueller Forschung sind (38).

## 2.4 Temporaler Verlauf der Mikrogliaaktivierung in der Spätphase der Amyloid Akkumulation

### *Microglial response to increasing amyloid load saturates with ageing: A longitudinal dual tracer in vivo $\mu$ Pet-Study.*

Blume, T.; Focke, C.; Peters, F.; Deussing, M.; Albert, N.L.; Lindner, S.; Gildehaus, F.J.; von Ungern-Sternberg, B.; Ozmen, L.; Baumann, K.; Bartenstein, P.; Rominger, A.; Herms, J.; **Brendel, M.**

Journal of Neuroinflammation, 15.1 (2018): 307.

In der vorangegangenen Arbeit zeigte sich eine inverse U-Kurve für den zeitlichen Verlauf der Mikrogliaaktivierung im PS2APP Mausmodell. Für die folgende Arbeit stellte sich daher die Frage nach den detaillierten Zusammenhängen von fibrillärer Amyloidose und aktivierter Mikroglia in gealterten Mäusen mit Amyloid Pathologie. In Vorbereitung auf mögliche Therapiestudien wurde das Mausmodell APP-SL70 verwendet, da dieses auch mittels Inhibitoren oder Modulatoren der Gamma Sekretase behandelt werden kann. Das Ziel der Arbeit bestand in der kombinierten Betrachtung serieller PET Messungen in Mäusen verschiedenen Alters und der Immunhistochemie auf dem Level einzelner Plaques.

17 APP-SL70 Tiere mit variablem Startalter (3,2 – 8,5 Monate) und altersentsprechende Wildtyp Kontrollen wurden über 6 Monate mit drei seriellen PET Messungen für fibrilläre Amyloidose und aktivierte Mikroglia beobachtet. Standardisierte Unterschiede beider PET Messungen gegenüber Wild-Typ Kontrollen im APP-SL70 Mausmodell wurden als Funktion über die Zeit und als Funktion des Startalters betrachtet. Für eine standardisierte Betrachtung

beider PET Biomarker zueinander wurde deren Differenz als Funktion über die Zeit analysiert. In der Immunhistochemie wurde insbesondere die Anzahl an aktivierter Mikroglia pro Plaquevolumen und der Abstand aktivierter Mikroglia zum Plaquerand betrachtet. Zudem erfolgte eine Quantifizierung aktivierter Mikroglia in der plaquefreien Peripherie im Vergleich von APP-SL70 Tieren gegenüber Wildtyp Kontrollen.

Sowohl die fibrilläre Amyloidose als auch die aktivierte Mikroglia zeigten in der Quantifizierung mittels PET einen Anstieg mit steigendem Alter in APP-SL70 Mäusen, kongruent zu den Beobachtungen in anderen Amyloid Mausmodellen. Der Anstieg pro Zeiteinheit als Funktion des Startalters ergab für aktivierte Mikroglia eine inverse U-Kurve, wohingegen die Zunahme der fibrillären Amyloidose linear mit dem Startalter anstieg. Die Differenz aus standardisierten Unterschieden von aktivierter Mikroglia und fibrillärer Amyloidose zeigte positive Werte für junge APP-SL70 Tiere, jedoch eine signifikante Abnahme im höheren Alter, vereinbar mit einem Sättigungseffekt aktivierter Mikroglia relativ zur Amyloidose. Durch die immunhistochemische Betrachtung konnte gezeigt werden, dass bei steigendem Plaquevolumen eine geringere Dichte aktivierter Mikroglia pro Plaque auftrat. Dies erklärte auf der Ebene der einzelnen Plaques den in der PET beobachteten Sättigungseffekt. In der plaquefreien Peripherie zeigten APP-SL70 Tiere weniger aktivierte Mikroglia pro Flächeneinheit, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Proliferation und die folgende Plaquemigration von Mikroglia bei sehr hohen Plaquevolumina im hohen Alter des Amyloid Mausmodells nicht mehr ausreichend ist.

Insgesamt konnte diese Arbeit erstmals in vivo einen Sättigungseffekt von aktivierter Mikroglia mit steigendem Alter im Amyloid Mausmodell mittels PET darstellen und immunhistochemisch erklären. Folgende Therapiestudien werden eine Immunmodulation aktivierter Mikroglia in der Sättigungsphase zum Gegenstand haben. Es bleibt zu klären, ob der Sättigungseffekt durch eine Mikrogliastimulation aufgehoben werden kann und ob dies die Gehirnfunktion positiv beeinflusst.

## **2.5 Vergleich von Mausmodellen erhöhter als auch erniedrigter Mikrogliaaktivierung in Bezug auf die metabolische Gehirnfunktion**

*Opposite microglial activation stages upon loss of PGRN or TREM2 result in reduced cerebral glucose metabolism.*

Götzl, J.K.\*; **Brendel, M.\***; Werner, G.\*; Parhizkar, S.; Monasor, L.S.; Kleinberger, G.; Colombo, A-V.; Deussing, M.; Wagner, M.; Winkelmann, J.; Diehl-Schmid, J.; Levin, J.;

Fellerer, K.; Reifschneider, A.; Bultmann, S.; Bartenstein, P.; Rominger, A.; Tahirovic, S.; Smith, S.T.; Madore, C.; Butovsky, O.; Capell, A.; Haass, C.  
EMBO Molecular Medicine, 11.6 (2019): e9711.

\* Geteilte Erstautorenschaft

Mutationen von Progranulin und Trem2, welche beide selektiv von Mikrogliazellen exprimiert werden, führen zu Neurodegeneration im adulten humanen Gehirn. Das grundlegende Ziel dieser Arbeit bestand in der Gegenüberstellung der beiden Genmutationen auf der Ebene des Transkriptoms. Das Transkriptom wurde dabei nach Isolation von Mikrogliazellen aus dem Gehirn von Progranulin und Trem2 Knock-out Mäusen analysiert. Ein weiterer zentraler Bestandteil der Arbeit und der Beitrag der molekularen Bildgebung war die Gegenüberstellung der Mikrogliaaktivierung und des resultierenden Glukosestoffwechsels beider transgener Modelle.

Auf Transkriptomebene zeigte sich eine homöostatische Gensignatur von Mikrogliazellen für den Trem2 Knock-out. Demgegenüber resultierte ein Progranulin Knock-out in aktivierter Mikroglia, entsprechend einer krankheitsassoziierten Gensignatur. Die Ergebnisse der PET Untersuchung für aktivierte Mikroglia stützten diese Ergebnisse. Ein Knock-out von Progranulin führte zu einer deutlich erhöhten TSPO Expression, wohingegen ein Knock-out von Trem2 zu einer deutlich erniedrigten TSPO Expression führte, jeweils im Vergleich zu altersentsprechenden Wildtyp Kontrollen. Dennoch zeigte sich in beiden Mausmodellen ein erniedrigter Glukosestoffwechsel, vereinbar mit einer resultierenden verminderten Gehirnfunktion. Als translationaler Ausblick wurde sowohl eine Patientin mit klinischer frontotemporaler Demenz und Progranulin Mutation als auch eine Patientin mit klinischer frontotemporaler Demenz ohne Progranulin Mutation mittels TSPO-PET untersucht. Hierbei zeigte sich analog zu den Mäusen mit Progranulin Knock-out eine deutlich erhöhte cortikale TSPO Expression in der Patientin mit Progranulin Mutation, jedoch nur eine geringe TSPO Expression in der Patientin ohne Progranulin Mutation.

Diese Ergebnisse können darauf hinweisen, dass immunmodulatorische Therapien die Funktion von Mikrogliazellen zu einem gesunden Mittelmaß modifizieren müssen, um ein Funktionsverbesserung des Gehirns zu erreichen. Eine therapeutische Über- oder Unterstimulation von Mikrogliazellen könnte dahingegen zu einem weiteren Funktionsverlust des Gehirns führen. Mutationen von Progranulin und Trem2 sind im Humanbereich zwar relativ selten, jedoch können Untersuchungen dieser Mutationsträger sehr gezielt dazu beitragen, die Pathophysiologie und die Interaktion von Mikroglia und neuronalem Schaden zu ergründen. Die PET Bildgebung könnte bei der Bewertung des Aktivierungslevels von Mikroglia vor einer möglichen therapeutischen Intervention einen entscheidenden Beitrag liefern. Weiterhin könnte die *in vivo* PET Diagnostik verwendet werden, um ein Therapieansprechen

objektivierbar zu monitoren. Dabei wird die Weiterentwicklung der PET Radiotracer hin zu spezifischeren Liganden eine wesentliche Rolle spielen. Für ein funktionsfähiges Gesamtkonzept wäre die Entwicklung von Radiotracern sowohl für den pro- als auch für den antiinflammatorischen Mikroglia-Phänotyp anzustreben.

### 3. Verzeichnis der Originalarbeiten

1. **Brendel, M.\***; Probst, F.\*; Jaworska, A.; Overhoff, F.; Korzhova, V.; Albert, N.L.; Beck, R.; Lindner, S.; Gildehaus, F.J.; Baumann, K.; Bartenstein, P.; Kleinberger, G.; Haass, C.; Herms, J.; Rominger, A. *Glial Activation and Glucose Metabolism in a Transgenic Amyloid Mouse Model: A Triple Tracer PET Study.* Journal of Nuclear Medicine, 57.6 (2016): 954-960. \* Geteilte Erstautorenschaft
2. **Brendel, M.**; Kleinberger, G.; Probst, F.; Jaworska, A.; Overhoff, F.; Blume, T.; Albert, N.L.; Carlsen, J.; Lindner, S.; Gildehaus, F.J.; Ozmen, L.; Suarez-Calvet, M.; Bartenstein, P.; Baumann, K.; Ewers, M.; Herms, J.; Haass, C.; Rominger, A. *Increase of TREM2 during ageing of an Alzheimer's disease mouse model is paralleled by microglial activation and amyloidosis.* Frontiers in Aging Neuroscience, 9 (2017): 8.
3. Focke, C.; Blume, T.; Zott, B.; Shi, Y.; Deussing, M.; Peters, F.; Schmidt, C.; Kleinberger, G.; Lindner, S.; Gildehaus, F.J.; Beyer, L.; von Ungern-Sternberg, B.; Bartenstein, P.; Ozmen, L.; Baumann, K.; Dorostkar, M.M.; Haass, C.; Adelsberger, H.; Herms, J.; Rominger, A.; **Brendel, M.** *Early and longitudinal microglial activation but not amyloid accumulation predict cognitive outcome in PS2APP mice.* Journal of Nuclear Medicine, 60.4 (2019): 548-554.
4. Blume, T.; Focke, C.; Peters, F.; Deussing, M.; Albert, N.L.; Lindner, S.; Gildehaus, F.J.; von Ungern-Sternberg, B.; Ozmen, L.; Baumann, K.; Bartenstein, P.; Rominger, A.; Herms, J.; **Brendel, M.** *Microglial response to increasing amyloid load saturates with ageing: A longitudinal dual tracer in vivo  $\mu$ Pet-Study.* Journal of Neuroinflammation, 15.1 (2018): 307.
5. Götzl, J.K.\*; **Brendel, M.\***; Werner, G.\*; Parhizkar, S.; Monasor, L.S.; Kleinberger, G.; Colombo, A-V.; Deussing, M.; Wagner, M.; Winkelmann, J.; Diehl-Schmid, J.; Levin, J.; Fellerer, K.; Reifschneider, A.; Bultmann, S.; Bartenstein, P.; Rominger, A.; Tahirovic, S.; Smith, S.T.; Madore, C.; Butovsky, O.; Capell, A.; Haass, C. *Opposite microglial activation stages upon loss of PGRN or TREM2 result in reduced cerebral glucose metabolism.* EMBO Molecular Medicine, 11.6 (2019): e9711. \* Geteilte Erstautorenschaft

## 4. Literatur

1. Ziegler-Graham K, Brookmeyer R, Johnson E, Arrighi HM. Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimers Dement*. 2008;4(5):316-23.
2. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6.
3. LaFerla FM. Pathways linking Abeta and tau pathologies. *Biochemical Society transactions*. 2010;38(4):993-5.
4. Monson NL, Ireland SJ, Ligocki AJ, Chen D, Rounds WH, Li M, et al. Elevated CNS inflammation in patients with preclinical Alzheimer's disease. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014;34(1):30-3.
5. Carrillo MC, Dean RA, Nicolas F, Miller DS, Berman R, Khachaturian Z, et al. Revisiting the framework of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5):594-601.
6. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62.
7. Souslova T, Marple TC, Spiekerman AM, Mohammad AA. Personalized medicine in Alzheimer's disease and depression. *Contemporary clinical trials*. 2013;36(2):616-23.
8. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2015;14(4):388-405.
9. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*. 2013;493(7434):674-8.
10. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*. 2016;352(6286):712-6.
11. Birch AM, Katsouri L, Sastre M. Modulation of inflammation in transgenic models of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11:25.
12. Burns DK, Chiang C, Welsh-Bohmer KA, Brannan SK, Culp M, O'Neil J, et al. The TOMMORROW study: Design of an Alzheimer's disease delay-of-onset clinical trial. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019;5:661-70.
13. Tang Y, Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol*. 2016;53(2):1181-94.



14. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;368(2):107-16.
15. Suarez-Calvet M, Kleinberger G, Araque Caballero MA, Brendel M, Rominger A, Alcolea D, et al. sTREM2 cerebrospinal fluid levels are a potential biomarker for microglia activity in early-stage Alzheimer's disease and associate with neuronal injury markers. *EMBO Mol Med*. 2016;8(5):466-76.
16. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid-beta PET with florbetaben ((18)F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *The Lancet Neurology*. 2011;10(5):424-35.
17. Cohen AD, Klunk WE. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of disease*. 2014.
18. Rominger A, Brendel M, Burgold S, Keppler K, Baumann K, Xiong G, et al. Longitudinal Assessment of Cerebral beta-Amyloid Deposition in Mice Overexpressing Swedish Mutant beta-Amyloid Precursor Protein Using 18F-Florbetaben PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013.
19. Brendel M, Delker A, Rotzer C, Boning G, Carlsen J, Cyran C, et al. Impact of partial volume effect correction on cerebral beta-amyloid imaging in APP-Swe mice using [(18)F]-florbetaben PET. *NeuroImage*. 2014;84:843-53.
20. Brendel M, Jaworska A, Herms J, Trambauer J, Rotzer C, Gildehaus FJ, et al. Amyloid-PET predicts inhibition of de novo plaque formation upon chronic gamma-secretase modulator treatment. *Mol Psychiatry*. 2015;20(10):1179-87.
21. Overhoff F, Brendel M, Jaworska A, Korzhova V, Delker A, Probst F, et al. Automated Spatial Brain Normalization and Hindbrain White Matter Reference Tissue Give Improved [(18)F]-Florbetaben PET Quantitation in Alzheimer's Model Mice. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:45.
22. Brendel M, Jaworska A, Herms J, Trambauer J, Rotzer C, Gildehaus FJ, et al. Monitoring of chronic gamma-secretase modulator treatment by serial amyloid-PET. *Mol Psychiatry*. 2015;20(10):1141.
23. Brendel M, Jaworska A, Overhoff F, Blume T, Probst F, Gildehaus FJ, et al. Efficacy of chronic BACE1 inhibition in PS2APP mice depends on the regional Abeta deposition rate and plaque burden at treatment initiation. *Theranostics*. 2018;8(18):4957-68.
24. Maier FC, Wehrli HF, Schmid AM, Mannheim JG, Wiehr S, Lerdkrai C, et al. Longitudinal PET-MRI reveals beta-amyloid deposition and rCBF dynamics and connects vascular amyloidosis to quantitative loss of perfusion. *Nat Med*. 2014;20(12):1485-92.
25. Maier FC, Keller MD, Bukala D, Bender B, Mannheim JG, Brereton IM, et al. Quantification of beta-Amyloidosis and rCBF with Dedicated PET, 7 T MR Imaging, and High-

- Resolution Microscopic MR Imaging at 16.4 T in APP23 Mice. *J Nucl Med.* 2015;56(10):1593-9.
26. Latta CH, Brothers HM, Wilcock DM. Neuroinflammation in Alzheimer's disease; A source of heterogeneity and target for personalized therapy. *Neuroscience.* 2014.
27. Venneti S, Lopresti BJ, Wiley CA. Molecular imaging of microglia/macrophages in the brain. *Glia.* 2013;61(1):10-23.
28. Hommet C, Mondon K, Camus V, Ribeiro MJ, Beaufilet E, Arlicot N, et al. Neuroinflammation and beta amyloid deposition in Alzheimer's disease: in vivo quantification with molecular imaging. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2014;37(1-2):1-18.
29. Rapic S, Backes H, Viel T, Kummer MP, Monfared P, Neumaier B, et al. Imaging microglial activation and glucose consumption in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013;34(1):351-4.
30. Dickens AM, Vainio S, Marjamaki P, Johansson J, Lehtiniemi P, Rokka J, et al. Detection of microglial activation in an acute model of neuroinflammation using PET and radiotracers 11C-(R)-PK11195 and 18F-GE-180. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2014;55(3):466-72.
31. Liu B, Le KX, Park MA, Wang S, Belanger AP, Dubey S, et al. In Vivo Detection of Age- and Disease-Related Increases in Neuroinflammation by 18F-GE180 TSPO MicroPET Imaging in Wild-Type and Alzheimer's Transgenic Mice. *J Neurosci.* 2015;35(47):15716-30.
32. Mirzaei N, Tang SP, Ashworth S, Coello C, Plisson C, Passchier J, et al. In vivo imaging of microglial activation by positron emission tomography with [(11) C]PBR28 in the 5XFAD model of Alzheimer's disease. *Glia.* 2016;64(6):993-1006.
33. Rominger A, Brendel M, Burgold S, Keppler K, Baumann K, Xiong G, et al. Longitudinal assessment of cerebral b-amyloid deposition in mice overexpressing Swedish mutant b-amyloid precursor protein using 18F-florbetaben PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2013;54(7):1127-34.
34. Suarez-Calvet M, Araque Caballero MA, Kleinberger G, Bateman RJ, Fagan AM, Morris JC, et al. Early changes in CSF sTREM2 in dominantly inherited Alzheimer's disease occur after amyloid deposition and neuronal injury. *Sci Transl Med.* 2016;8(369):369ra178.
35. Brendel M, Probst F, Jaworska A, Overhoff F, Korzhova V, Albert NL, et al. Glial Activation and Glucose Metabolism in a Transgenic Amyloid Mouse Model: A Triple-Tracer PET Study. *J Nucl Med.* 2016;57(6):954-60.
36. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;367(9):795-804.
37. Du L, Zhang Y, Chen Y, Zhu J, Yang Y, Zhang HL. Role of Microglia in Neurological Disorders and Their Potentials as a Therapeutic Target. *Mol Neurobiol.* 2017;54(10):7567-84.

38. Zhou D, Ji L, Chen Y. TSPO Modulates IL-4-Induced Microglia/Macrophage M2 Polarization via PPAR-gamma Pathway. *J Mol Neurosci.* 2020;70(4):542-9.

## 5. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Fachmentorat bestehend aus Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein, Frau Prof. Sibylle Ziegler sowie Herrn PD Dr. Andreas Zwergal bedanken. Hierbei vor allem vielen herzlichen Dank für die hervorragende Betreuung und die außerordentlich detaillierte wissenschaftliche Beratung im Rahmen dieser Habilitation. Mein besonderer Dank gilt auch den Kolleginnen und Kollegen der Grundlagenforschung am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen sowie den klinischen Kolleginnen und Kollegen in der Neurologie, Psychiatrie, Neuropathologie und dem Institut für Schlaganfall und Demenzforschung an der LMU München, deren wissenschaftlicher und klinischer Input maßgeblich zu den hier gelisteten Forschungsarbeiten beigetragen hat. Stellvertretend sind insbesondere Herr Prof. Christian Haass, Herr Prof. Dr. Jochen Herms, Prof. Dr. Johannes Levin und Prof. Dr. Robert Perneczky zu nennen. Meinen Kollegen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin möchte ich für die ausgezeichnete wissenschaftliche und auch klinische Zusammenarbeit danken. Ein großes Dankeschön möchte ich auch allen Doktorandinnen und Doktoranden meiner Arbeitsgruppe für molekulare Bildgebung neurodegenerativer Erkrankungen widmen, denn ohne die stetige Mitarbeit wären viele Projekte nicht realisierbar gewesen und hätten ohne die gemeinsame Diskussion lange nicht so viel Spaß gemacht. Ferner gilt den nationalen und internationalen Kooperationspartnern mein großer Dank. Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein spreche ich für die stete wissenschaftliche und persönliche Förderung über die Jahre meinen besonderen Dank aus. Mein ausdrücklicher Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. Axel Rominger für die hervorragende Förderung in der Startphase dieses Habilitationsprojektes. Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meiner Frau Eva und meinen beiden Töchtern Paulina und Antonia bedanken, ohne die auch das Forschen nur halb so schön wäre.